Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
OCT 27 1930

ÜBER SENKUNGSBESCHLEUNIGENDE SUBSTANZEN IN PATHOLOGISCHEN KÖRPERFLÜSSIGKEITEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT

ZU KIEL

VORGELEGT VON

HANS WIEDEMANN

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1929

Nr. 36

Rektoratsjahr 1927/28

Referent: Prof. Dr. *Bürger*

Zum Druck genehmigt:

Prof. Dr. *Stertz*, z. Zt. Dekan

Sonderdruck aus „Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin“
Bd. 64, Heft 3/4

Die Blutkörperchensenkung und ihre Beschleunigung bei krankhaften Zuständen ist eine Erscheinung, die bereits den alten Ärzten bekannt war und noch bis in die Mitte des letzten Jahrhunderts eine wichtige Rolle spielte. In den letzten Jahrzehnten fast vollkommen in Vergessenheit geraten war *Fahraeus* der erste, der die Aufmerksamkeit der Forscher auf dieses alte Hilfsmittel in der Diagnostik lenkte und zugleich eingehende Studien über die Ursachen dieses Phänomens machte.

Er kam zu dem Ergebnis, daß der weitaus wesentlichste Faktor für eine Senkungsbeschleunigung in einer stärkeren Agglutinationstendenz der roten Blutkörperchen (r. Bk.) liege, und daß die Art der Agglutination mit der Geldrollenbildung identisch sei, ein Vorgang, den man in fast jedem normalen Blut beobachten kann.

Im weiteren suchte er eine Erklärung für die stärkere Aggregatbildung zu finden. Aus Versuchen mit reinen Lösungen der verschiedenen Eiweißfraktionen ergab sich, daß eine Serumalbuminlösung sehr wenig, eine Serumglobulinlösung weit stärkere und eine Fibrinogenlösung enorm starke Aggregation und Senkungsbeschleunigung bewirkt. Durch Plasmaanalysen in 18 normalen und pathologischen Fällen konstatierte er ferner eine deutliche Übereinstimmung zwischen Senkungsbeschleunigung und Globulinvermehrung, wobei er unter Globulinvermehrung auch die Vermehrung des Fibrinogens versteht.

Einen zweiten ursächlichen Faktor für die Senkungsbeschleunigung fand er in einer relativen Verminderung der Erythrocyten.

Die Resultate anderer Autoren, die sich teilweise unabhängig von *Fahraeus* mit diesem Problem beschäftigten, stimmen ziemlich gut mit seinen Untersuchungen überein. Auch konnte *Starlinger* Beobachtungen von *Herzfeld* und *Klinger,* nach denen durch Adsorption von Eiweißabbauprodukten (und Lipoiden) an die Erythrocyten eine Agglutination derselben eintritt, mit der Fibrinogenvermehrung in Verbindung bringen. Schließlich ist es auch gelungen, die bereits von *Fahraeus* im Laboratorium *Höbers* beobachteten elektrischen Entladungsvorgänge, die bei der Aggregatbildung der r. Bk. statthaben, mit der Globulinvermehrung zu vereinen. *Höber* und *Mond,* die diese Frage sehr eingehend behandeln, äußern sich folgendermaßen hierüber: „Nach unserer Auffassung kommt die Aufhebung der normalen Stabilität der Blutkörperchensuspension in der Schwangerschaft und bei

Krankheiten dadurch zustande, daß in der Adsorptionshülle der r. Bk. Globuline mehr oder weniger an die Stelle von Albuminen treten, und da der isoelektrische Punkt der Globuline, also die Reaktion, bei der ihre Flockungstendenz maximal ist, der neutralen Reaktion des Blutes näher liegt als der isoelektrische Punkt des Albumins, so wächst auch bei den Bk., die mit mehr Globulinen behaftet werden, die Tendenz zur Flockung oder Agglutination." Nach einer neueren Arbeit wird diese Erklärung allerdings in Frage gestellt. *Schechter* und *Blühbaum* fanden, daß die Ladung der r. Bk. keine irgend nennenswerte Rolle für den Grad der Suspensionsstabilität bzw. der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten spielt. — Nichtsdestoweniger macht man heute im allgemeinen die Globulinvermehrung im Blute für die beschleunigte Senkung verantwortlich.

Es fragt sich, ob dieser Faktor in allen Fällen genügt, um die gelegentlich sehr starke Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (B.S.G.) zu erklären, oder ob es noch andere Substanzen gibt, welche die Aggregatbildung der r. Bk. noch mehr befördern, als dies durch die Globuline allein geschieht. Diese Frage liegt der vorliegenden Arbeit zugrunde.

Von dem Standpunkte ausgehend, daß solche Substanzen in pathologisch gebildeten bzw. veränderten Körperflüssigkeiten unter Umständen in vermehrtem Maße zu finden sind, habe ich auf Anregung von Prof. *Bürger* Exsudate, Transsudate, Gelenkpunktate, Cerebrospinalflüssigkeiten sowie den Inhalt von Ovarialcysten auf ihre senkungsbeschleunigenden Substanzen systematisch untersucht. Hierbei wurde zunächst rein empirisch vorgegangen, indem das für diese Zwecke zugängliche Material in bestimmten Mengenverhältnissen dem Blute normal senkender Menschen zugesetzt und die Senkung nach der von *Westergren* angegebenen Methode beobachtet wurde. Es ergaben sich hierbei einige Schwierigkeiten, die überwunden werden mußten, um das Verfahren einwandfrei zu gestalten.

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei den Versuchen um Mischungen von Punktaten mit dem Blut normal senkenden Menschen. Es fragt sich, ob man derartige Mischungen zum Zwecke der Senkung ohne Rücksichtnahme auf die Blutgruppenzugehörigkeit der dabei benutzten Versuchspersonen vornehmen kann.

Beeinflussung der B.S.G. durch gruppenspezifische Agglutinine.

Nach einer Arbeit von *Lattes* gehen die spezifischen Agglutinine, die bei der Isoagglutination des Blutes eine Rolle spielen, auch in Exsudate, Transsudate und in die Cerebrospinalflüssigkeit über. Falls also die B.S.G. durch Zusatz von gruppenfremdem Serum oder Plasma beeinflußt wird, so muß dies auch bei Mischungen mit Punktionsflüssigkeiten der Fall sein.

An sich ist besonders mit Rücksichtnahme auf die Blutgruppenbestimmung die Isoagglutination streng zu trennen von dem Agglutinationsvorgang, den *Fahraeus* und andere Autoren bei der Senkungsreaktion beobachteten, und den *Lattes* als Autoagglutination bezeichnet. Der Unterschied besteht nach *Lattes*

darin, daß es bei der Isoagglutination nie zur typischen Geldrollenbildung der r. Bk. kommt, daß vielmehr hierbei die Bk. ganz unregelmäßig miteinander verklumpen. Da jedoch der Endeffekt beider Vorgänge der gleiche ist, insofern es in beiden Fällen zur Verklumpung der r. Bk. kommt, so ist der Gedanke einer Beeinflussung der B.S.G. im Sinne der Beschleunigung durch Zufügung von agglutinierendem Serum sehr naheliegend.

So wichtig die Klärung dieser Frage für die Beurteilung vieler Versuche auf dem Gebiete der Senkungsreaktion erscheint, so wurde sie, soweit die Literatur hierüber zugänglich war, bislang nur von *W. Schloß* erörtert.

W. Schloß verfährt bei seinen Versuchen so, daß er nach der Methode *Westergren* angesetzte Blutproben mit eben solchen vergleicht, denen er $^1/_{10}$ Volumen Eigenserum bzw. Serum der eigenen Gruppe bzw. verschiedener Gruppenzugehörigkeit Serum hinzusetzt. Seine Resultate sind nicht ganz eindeutig, da er bei fast jeder Kombination von Blut und Serum sowohl Beschleunigung als auch Gleichbleiben als auch Verzögerung der Senkungsgeschwindigkeit konstatiert. Aus seiner Arbeit geht nicht hervor, ob er für seine Versuche Menschen mit annähernd gleichen Senkungswerten benutzte. Bei Verwendung von Personen, deren Senkungswerte untereinander größere Differenzen aufweisen, findet, wie gleich noch erörtert werden wird, sicher eine starke Beeinflussung der Resultate durch diesen Faktor statt. Andererseits können die unterschiedlichen Werte aber auch dadurch verursacht sein, daß er bei den Blutproben, die er miteinander vergleicht, das Verhältnis des Blutkörperchenvolumens zum Plasma nicht genügend berücksichtigt.

Bei den eigenen Versuchen, die zur Klärung dieser Frage dienten, wurde folgendermaßen verfahren: Für eine Versuchsreihe wurden drei gesunde Personen oder fieberlose Patienten ausgewählt, die verschiedenen Blutgruppen angehörten, aber untereinander annähernd gleiche Senkungswerte aufwiesen. (Die Blutgruppenbestimmung fand nach der an den Kieler Kliniken üblichen Methode von *Moss* statt.) Jeder dieser Personen wurde durch Venenpunktion 20 ccm Blut entnommen, das nach der Vorschrift von *Westergren* im Verhältnis 4 : 1 mit 3,8%iger Natriumcitratlösung versetzt wurde. Von den so bereiteten drei verschiedenen Citratblutmengen wurde je ein bestimmter Teil zwecks Gewinnung von Citratplasma zentrifugiert. Es wurde dann die B.S.G. bestimmt einerseits im Citratblute, dem im Verhältnis 4 : 1 Eigencitratplasma zugesetzt war, andererseits im Citratblute, dem im gleichen Verhältnis Citratplasma fremder Blutgruppen zugesetzt war.

Durch die Art dieser Anordnung wurde erreicht, daß in den Röhrchen, deren Senkungswerte miteinander verglichen werden sollten, die Größe des Blutkörperchenvolumens und die Menge des Citratplasmas die gleiche war, so daß mit einer Beeinflussung der B.S.G. von dieser Seite aus nicht gerechnet zu werden brauchte.

Eine Fehlerquelle, auf die bereits oben hingewiesen wurde, die sich leider nicht ganz ausschalten ließ, bestand darin, daß es auf große Schwierigkeiten stieß, drei Personen verschiedener Blutgruppenzugehörigkeit zu finden, die genau gleiche Senkungswerte aufwiesen und diese untereinander auch nach Zusatz von Eigenplasma behielten. Wollte man namentlich dieses letztere erreichen, so müßten nach den bisherigen Erfahrungen alle drei Personen einerseits ein vollkommen gleiches Blutkörperchenvolumen haben, andererseits müßten bei allen drei Personen die senkungsbeschleunigenden Substanzen im Plasma qualitativ und

quantitativ vollkommen gleich sein. Diese Forderung wird man auch bei einem großen Material von Menschen nur annähernd erfüllen können. Ihr praktisch vollkommen gerecht zu werden, wird wohl nie gelingen. Man muß deshalb bei der Beurteilung der Resultate diesen Faktor in Rechnung ziehen.

Eine Kontrolle der Resultate wurde dadurch ausgeübt, daß neben dem Röhrchen, die miteinander verglichen werden sollten, stets noch ein drittes Röhrchen angesetzt wurde, in dem sich eine Mischung von 1,6 ccm Citratblut mit 0,2 ccm Eigencitratplasma und 0,2 ccm Citratplasma der fremden Blutgruppe befand. In der Regel ergab die Ablesung dieser Röhrchen einen Mittelwert, der zwischen den Ablesungswerten der miteinander zu vergleichenden Röhrchen lag. Auf eine Abweichung wird unten noch näher eingegangen werden. Die Werte dieser Kontrollröhrchen wurden aus technischen Gründen nicht mit in die Tabellen aufgenommen.

Tabelle 1.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Citratplasma Gruppe I	0,4				0,4			0,4	
„ „ II		0,4		0,4					0,4
„ „ III			0,4			0,4	0,4		
Citratblut Gruppe I . .	1,6	1,6	1,6						
„ „ II . .				1,6	1,6	1,6			
„ „ III . .							1,6	1,6	1,6
Senkungsgeschwindigkeit in mm nach:									
1 Stunde	6,5	13	12,5	12	10	19	9	7,5	16
2 Stunden	17	32	30	32	26	47	23	20	43
24 „	91	95	92	96	88	100	100	98	97
Agglutination		+	+		Ø	+		Ø	+

Tabelle 2.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Citratplasma Gruppe II	0,4				0,4			0,4	
„ „ III		0,4		0,4					0,4
„ „ IV			0,4			0,4	0,4		
Citratblut Gruppe II . .	1,6	1,6	1,6						
„ „ III . .				1,6	1,6	1,6			
„ „ IV . .							1,6	1,6	1,6
Senkungsgeschwindigkeit in mm nach:									
1 Stunde	12	28	4	12,5	19	65	9	8,5	8,5
2 Stunden	31	68	14	35	45	79	25	24	24
24 „	97	102	114	97	99	104	92	91	92
Stärke der Agglutination		+	+++		(+)	++		Ø	Ø

Aus den Tabellen 1 und 2, in denen die Ergebnisse von zwei Versuchsreihen wiedergegeben sind, ist zu ersehen, daß *durch Zusatz von agglutinierendem Citratplasma eine deutliche Beeinflussung der B.S.G. im Sinne der Beschleunigung stattfindet.* Eine Ausnahme bildet nur das Röhrchen 3 in der Tabelle 2, wo zunächst eine Verzögerung eintrat. Die Beobachtung des Kontrollröhrchens nach 1, 2 und 24 Stunden ergab die Werte 5,63 und 111. Es ist also auch hier nach der ersten Stunde eine Verzögerung zu konstatieren. Nach der zweiten Stunde ist dagegen die Senkungsgeschwindigkeit bereits um das Doppelte beschleunigt.

Diese Tatsache gab Veranlassung dazu, die Stärke des Agglutinationsgrades sämtlicher Mischungen der Tabelle 2 auf dem Objektträger nachzuprüfen, in dem zu einem Tropfen Citratplasma eine kleine Öse des entsprechenden Blutes hinzugesetzt wurde. Es ergaben sich hierbei deutliche Unterschiede. Sie sind in der letzten Spalte der Tabelle 2 zum Ausdruck gebracht. Bringt man nun die erhaltenen Senkungswerte in Beziehung zur Stärke des Agglutinationsgrades, so zeigt sich, daß *im allgemeinen eine stärkere Agglutination mit einer größeren Beschleunigung der B.S.G. verbunden ist,* daß aber im Falle der stärksten Agglutination zunächst eine Verzögerung eingetreten ist.

Worauf diese anfängliche Verzögerung beruht, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Es besteht die Möglichkeit, daß durch Bildung von Riesenaggregaten und Zusammenkleben dieser in dem verhältnismäßig engen Lumen des Senkungsröhrchens eine rein mechanische Behinderung stattgefunden hat. Hierfür spricht, daß in beiden Röhrchen sehr große Aggregate mit bloßem Auge zu erkennen waren.

Betrachten wir nun die Resultate der Röhrchen, bei denen keine Agglutination durch spezifische Agglutinine zu erwarten war, so läßt sich in der Tabelle 1 eine geringe Verzögerung konstatieren. In der Tabelle 2 bleibt die Senkungsgeschwindigkeit praktisch unverändert. Es ist kaum anzunehmen, daß durch nicht agglutinierendes Citratplasma eine Verzögerung der B.S.G. verursacht wird. Vielmehr scheint namentlich bei der ersten Versuchsreihe der oben erwähnte Umstand, daß es schwer hielt, drei Personen mit völlig gleichen Senkungswerten zu finden, eine Rolle zu spielen, zumal in beiden Fällen das an sich langsam senkende Citratplasma der Gruppe 1 hinzugesetzt wurde.

Zusammenfassend läßt sich über die Ergebnisse dieser Versuche sagen, daß durch Zufügung von *agglutinierendem Citratplasma* im allgemeinen eine *starke Senkungsbeschleunigung,* unter besonderen Umständen jedoch, wenn das zugefügte Citratplasma die betreffenden Blutkörperchen sehr stark agglutiniert, eine Verzögerung eintritt. Setzt man dagegen nicht agglutinierendes Plasma hinzu, so bleibt die B.S.G. praktisch unverändert. Durch diese Untersuchungen ist ferner gezeigt, daß die gruppenspezifischen Strukturen des Plasmas, welche bei Vermischung verschiedener Blutarten zur Verklumpung der r. Bk. führen,

eine Senkungsbeschleunigung der r. Bk. bedingen, für welche eine „primäre Globulinvermehrung" nicht verantwortlich zu machen ist.

Die Wirkung von Punktionsflüssigkeiten auf die B.S.G.

Auf Grund der im ersten Abschnitt gemachten Beobachtungen wurde bei den nun folgenden Versuchen über die Beeinflussung der B.S.G. durch Zusatz von Punktionsflüssigkeiten so verfahren, daß als Testblut nur solches benutzt wurde, dessen Erythrocyten durch die spezifischen Agglutinine der zugesetzten Punktionsflüssigkeiten *nicht* agglutiniert wurden.

Die Anordnung der Versuche, deren Resultate in der Tabelle 3 wiedergegeben sind, war so, daß zu 1,6 ccm frisch entnommenen Blutes einerseits 0,4 ccm 5%ige Natriumcitratlösung gesetzt wurde, andererseits zu einer gleichen Blutmenge 0,4 ccm Punktionsflüssigkeit, der 5% Natriumcitrat in Substanz zugesetzt war. Außer diesen beiden Röhrchen wurden noch drei weitere angesetzt, deren Zusammensetzung sich aus dem nachstehenden Schema 1 ergibt. Sie dienten zur Kontrolle.

Schema 1.

	1	2	3	4	5
5%iges Citratpunktat . . .		0,1	0,2	0,3	0,4
5%ige Citratlösung	0,4	0,3	0,2	0,1	
Blut	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6

Tabelle 3.

	Art der Punktionsflüssigkeit	Klinische Diagnose	Eiweißgehalt %	Senkungsgeschwindigkeit in mm nach 1 Stunde		Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit	
				5%ige Citratlösung 0,4 Blut 1,6	5%iges Citratpunkt. 0,4 Blut 1,6	absolut mm	relativ %
1	Pleurapunktat	Pleuritis tbc.	5,84	6	23	+17	283
2	„	„ „	5,45	6,5	20	+13,5	208
3	„	„ „	5,15	6,5	15	+ 8,5	131
4	Kniepunktat	Arthritis	4,07	1,5	8,5	+ 7	466
5	Ascites	Ca. peritonei	3,99	1	2,5	+ 1,5	150
6	„	Perf. Ovarialcystom	3,5	2	15	+13	650
7	„	Ca. peritonei	3,12	6,5	12	+ 5,5	85
8	„	Vitium cordis	3,06	5	9	+ 4	80
9	Pleurapunktat	Vitium cordis	2,60	15	15	Ø	Ø
10	Ascites	Lebercirrhose	0,84	2	2	Ø	Ø
11	Liquor	Meningitis	Nonne+ Pandy+	5	5	Ø	Ø
12	„	Lues	Nonne Ø Pandy Ø	4	4	Ø	Ø
13	„	Multiple Sklerose	Nonne Ø Pandy Ø	5	5	Ø	Ø

Versuche, deren 5 Ablesungswerte sich nicht annähernd durch eine Grade verbinden ließen, fanden keine Berücksichtigung.

In der Tabelle 3 sind nur die Einstundenwerte der Röhrchen 1 und 5 wiedergegeben. Es handelt sich also um einen Vergleich von Blutproben, die einerseits mit Wasser, einer nicht kolloidalen Flüssigkeit, andererseits mit Punktionsflüssigkeit, einer kolloidalen Flüssigkeit, unter sonst gleichen Bedingungen gemischt sind. Geordnet sind die Versuche nach ihrem Eiweißgehalt, der auf refraktometrischem Wege bestimmt wurde. Bei den Cerebrospinalflüssigkeiten wurde der Ausfall der *Nonne*schen und *Pandy*schen Reaktion registriert.

Wir ersehen aus der Tabelle 3, daß im allgemeinen ein höherer Eiweißgehalt im Punktat eine stärkere Senkungsbeschleunigung zur Folge hat. Reine Transsudate mit negativer *Rivalta*scher Probe (in der Tabelle Nr. 9

Schema 2.

	1	2	3	4	5
Citratpunktat		0,1	0,2	0,3	0,4
Normales Citratplasma . .	0,4	0,3	0,2	0,1	
Normales Citratblut	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6

Tabelle 4.

	Art der Punktionsflüssigkeit	Klinische Diagnose	Eiweißgehalt %	Senkungsgeschwindigkeit in mm n. 1 Stunde		Änderung der Senkungsgeschwindigkeit			
						absolut mm		relativ %	
				Citr.-Plas. 0,4 Citr.-Blut. 1,6	Citr.-Punk. 0,4 Citr.-Blut 1,6	Zunahme	Abnahme	Zunahme	Abnahme
1	Pleurapunktat	Pleuritis tbc.	6,22	10,5	7,5		— 3		— 28
2	,,	,, ,,	5,81	2	3,5	+ 1,5		+ 75	
3	Kniepunktat	Arthritis	5,42	10,5	15	+ 4,5		+ 43	
4	Pleurapunktat	Pleuritis tbc.	5,37	2	2	Ø	Ø	Ø	Ø
5	Kniepunktat	Arthritis	4,06	4,5	6	+ 1,5		+ 33	
6	Cystenpunktat 3	Ovarialcystom	3,85	2	3	+ 1		+ 50	
7	Pleurapunktat	Pleuritis tbc.	3,72	2	1,5		—0,5		— 25
8	Ascites	Lebercirrhose	3,63	2	1,5		—0,5		— 25
9	Cystenpunktat 2	Ovarialcystom	3,38	2	1		—1		— 50
10	Ascites	Lebercarcinom	3,18	3	1,5		—1,5		— 50
11	,,	Lebercirrhose	3,16	3	2		—1		— 33
12	,,	Lebercarcinom	2,88	3	1,5		—1		— 50
13	Pleurapunktat	Vitium cordis	2,39	3	1,25		—1,75		— 55
14	,,	,, ,,	2,15	4,5	1,75		—2,75		— 61
15	Cystenpunktat 1	Ovarialcystom	1,18	2	13	+11		+550	
16	Ascites	Leberlues	0,93	7	1,5		—5,5		— 74
17	,,	,,	0,84	5	1,5		—3,5		— 70
18	,,	,,	0,73	6,5	2		—4,5		— 69

u. 10) machen ebenso wie Cerebrospinalflüssigkeiten, auch wenn es sich um solche mit positiver Eiweißprobe handelt, keine Senkungsbeschleunigung. Stark aus dem Rahmen herausfallende Werte finden wir bei den Punktaten 4 und 6. Im ersteren Falle handelt es sich um ein Kniepunktat, das eine Senkungsbeschleunigung von 466% bewirkt, im zweiten Fall um einen Ascites, der mit Ovarialcysteninhalt vermischt ist, und eine Steigerung von 650% verursacht.

Den Versuchen der Tabelle 4 liegt eine gleiche Anordnung zugrunde wie den Blutgruppenversuchen. Zur Orientierung sei auf das Schema 2 verwiesen.

Unter Citratpunktat ist in diesem Falle eine Mischung von Punktionsflüssigkeit mit 3,8%iger Natriumcitratlösung im Verhältnis 4 : 1 zu verstehen. Das Citratplasma wurde in gleicher Weise wie bei den Blutgruppenversuchen gewonnen.

Es könnte bei diesen Versuchen vielleicht der Einwurf gemacht werden, daß die Ausschläge sehr gering seien und im Bereich der Fehlergrenzen lägen. Die Werte der Kontrollröhrchen einerseits, andererseits die Werte der Ablesung nach 2 und 24 Stunden bestätigten jedoch die Richtigkeit. Auch ergaben häufiger ausgeführte Wiederholungen der Versuche in den meisten Fällen genau die gleichen Werte.

Bei der Bewertung der Resultate der Tabelle 4 ist zu berücksichtigen, daß die Sedimentierung der r. Bk. einmal im Blute vor sich ging, welches mit normalem Eigenplasma, andererseits im Blute, welches mit Punktionsflüssigkeit unter sonst gleichen Bedingungen verdünnt war. Es wurden also bei dieser Versuchsanordnung die senkungsbeschleunigenden Substanzen des normalen Plasmas mit denen der Punktionsflüssigkeit verglichen. Da fast alle Punktionsflüssigkeiten eiweißärmer als das Plasma des Testblutes waren, wenn man für das Blutplasma einen Eiweißgehalt

Tabelle

	Art der Punktionsflüssigkeit	Klinische Diagnose	Globuline im Plasma %
1	Pleurapunktat	Pleuritis tuberculosa	2,38
2	Kniepunktat	Arthritis	1,67
3	Ascites	Lebercirrhose	1,67
4	Ovarialcystenpunktat 3	Ovarialcystom	2,38
5	Ascites	Lebercarcinom	1,67
6	,,	,,	1,67
7	Cystenpunktat 2	Ovarialcystom	2,38
8	Pleurapunktat	Vitium cordis	1,67
9	,,	,, ,,	1,67
10	Cystenpunktat 1	Ovarialcystom	2,38

von 6—8% annimmt, so war im allgemeinen eine Verzögerung der Senkungsgeschwindigkeit zu erwarten. In den meisten Fällen trat sie auch ein. Eine Ausnahme bildeten zwei Pleurapunktate mit relativ hohem Eiweißgehalt, die einmal ein Gleichbleiben (Fall 4), ein andermal eine Beschleunigung (Fall 2) verursachten. Ferner bewirkten wiederum die Kniepunktate und die Ovarialcystenpunktate trotz relativ niedrigem Eiweißgehalt eine deutliche Beschleunigung.

Zu den Ovarialcystenpunktaten ist zu bemerken, daß es sich in allen drei Fällen um Punktate der gleichen Patientin handelte, und daß der autoptische Befund bei der Operation einen Pseudomucintumor ergab. Das Punktat 3 wurde aus dem exstirpierten Tumor gewonnen.

Um dieses *auffallende Verhalten der Kniepunktate und Ovarialcystenpunktate* der beiden letzten Tabellen zu klären, wurde bei einer Reihe von Fällen der Tabelle 4 im Punktat wie auch im Plasma des Testblutes *der Gehalt an Globulinen und Albuminen bestimmt.* Auf die gesonderte Bestimmung des Fibrinogens wurde verzichtet, da die meisten Punktate nur sehr geringe Fibrinogenmengen aufwiesen. Die Fibrinogenwerte sind in den Globulinwerten mit enthalten.

Die Analysen wurden nach dem „erweiterten Mikroverfahren nach *Howe*" ausgeführt mit der Modifikation, daß jedesmal die zehnfache Menge genommen wurde und dann eine Macrobestimmung gemacht wurde.

In 5 ccm Punktat bzw. Plasma wurde nach der *Kjeldahl*schen Methode der Gesamtstickstoff bestimmt. In weiteren 5 ccm wurde nach Fällung des Eiweißes durch 15 ccm Trichloressigsäure und nach Filtration in einem aliquoten Teil des Filtrates eine Bestimmung des Reststickstoffes ausgeführt.

Zur Bestimmung der Globuline wurden 5 ccm Punktat bzw. Plasma bei 37° mit 150 ccm 22%iger Natriumsulfatlösung versetzt und bei gleicher Temperatur 3 Stunden stehen gelassen. Der Niederschlag, der die Globuline enthielt, wurde abfiltriert und im Filtrat, das die Albumine und den Reststickstoff enthielt, in

5.

Eiweißgehalt im Punktat %			Senkungsgeschwindigkeit in mm nach 1 Stunde		Änderung der Senkungsgeschwindigkeit			
					absolut mm		relativ %	
Globulin	Albumin	Gesamteiweiß	Citratplasma 0,4 Citratblut 1,6	Citratpunktat 0,4 Citratblut 1,6	Zunahme	Abnahme	Zunahme	Abnahme
3,24	2,57	5,81	2	3,5	+ 1,5		+ 75	
1,66	2,41	4,07	4,5	6	+ 1,5		+ 33	
1,53	1,64	3,17	3	2		— 1		— 33
1,47	2,49	3,86	2	3	+ 1		+ 50	
1,42	1,74	3,17	3	1,5		— 1,5		— 50
1,40	1,49	2,89	3	1,5		— 1,5		— 50
0,71	2,41	3,22	2	1		— 1		— 50
0,64	1,64	2,28	3	1,25		— 1,75		— 55
0,62	1,53	2,15	4,5	1,75		— 2,75		— 61
0,06	0,57	0,63	2	13	+ 11		+550	

zwei Portionen zu je 25 ccm eine Stickstoffbestimmung nach *Kjeldahl* gemacht. Aus den erhaltenen N-Werten ließ sich dann der Gehalt an Gesamteiweiß, Globulinen und Albuminen berechnen.

In der Tabelle 5 sind die Globulinwerte des Plasmas und des Punktates einander gegenübergestellt. Im Fall 1 ist die Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit wahrscheinlich durch den höheren Globulingehalt der Pleurapunktionsflüssigkeit bedingt. Bei allen übrigen Fällen jedoch, bei denen eine Senkungsbeschleunigung stattgefunden hat, findet sich ein gleicher Globulingehalt (Fall 2) oder ein geringerer Globulingehalt (Fall 4 u. 10). Man muß hieraus folgern, daß in diesen Fällen *außer* den *Globulinen* noch *andere senkungsbeschleunigende Substanzen* von hoher Wirksamkeit vorhanden sein müssen.

Versuche zur Charakterisierung der senkungsbeschleunigten Substanz.

Es war nun das Bestreben, diese senkungsbeschleunigenden Körper zu fassen. Zu diesem Zwecke wurde der Ovarialcysteninhalt 1 (Fall 10) einer eingehenden chemischen Untersuchung unterzogen. Da es sich um einen Pseudomucintumor der Ovarien handelte, war der Gedanke naheliegend, daß in dem Pseudomucin der senkungsbeschleunigende Körper zu suchen sei. Die Untersuchung hatte deshalb das Ziel, diesen Körper nach Möglichkeit zu isolieren.

In Anlehnung an das von *Hammarsten* angegebene Verfahren zum Nachweis des Pseudomucins wurden 100 ccm Cysteninhalt mit der vierfachen Menge Wasser verdünnt. Nachdem zuvor in bestimmten kleinen Portionen durch Zusatz abgestufter Mengen 5%iger Essigsäure und nachträglichem Kochen festgestellt war, eine wie große Menge Essigsäure nötig war, um eine maximale Eiweißfällung zu erreichen, wurde eine entsprechende Menge (im vorliegenden Falle 27 ccm) dem oben angegebenen Gemisch zugesetzt. Das Gemisch wurde dann eine halbe Stunde auf dem Wasserbade gekocht. Da die Flüssigkeit trotz der Wasserverdünnung ihren schleimigen Charakter bewahrt hatte und sich deshalb nicht filtrieren ließ, wurde die gesamte Menge scharf zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit, die noch eine deutliche milchige Opalescenz zeigte, jedoch auf Zusatz von Sulfosalicylsäure keine Änderung in ihrem Aussehen erfuhr, wurde dekantiert und auf dem Wasserbade auf 100 ccm eingeengt. Nach Zusatz einer dreifachen Menge 95%igen Alkohols entstand eine grobflockige, faserige Fällung, die abfiltriert wurde. Der Filterrückstand wurde im Exsiccator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Es entstand dabei ein feines, weißes Pulver.

Dieses Pulver ließ sich leicht in Wasser lösen. Die dabei entstandene Flüssigkeit zeigte einen schleimigen Charakter. Durch Spaltung mit Salzsäure (Zusatz von $\frac{1}{4}$ Volumen 25%iger Salzsäure und 15 Minuten langem Erhitzen) zeigte die Flüssigkeit, nachdem sie durch Natronlauge wieder alkalisch gemacht worden war, eine positive *Trommer*sche Probe, d. h. sie reduzierte Kupfer in alkalischer Lösung. Es handelte sich danach um eine kohlenhydrathaltige Substanz von Pseudomucincharakter, wie sie *Hammarsten* beschreibt. Eine quantitative Bestimmung der reduzierenden Substanzen wurde in folgender Weise ausgeführt: 25 mg Pulver wurden in 5 ccm Wasser gelöst. Von dieser Menge wurden 4 ccm durch Zusatz von 1 ccm 25%iger Salzsäure und nachträglichem Kochen gespalten und

durch Natronlauge wieder alkalisch gemacht. Das Ganze wurde in einem Meßkölbchen mit destilliertem Wasser auf 10 ccm aufgefüllt. In der so gewonnenen Flüssigkeit wurde eine quantitative Zuckerbestimmung nach der Methode der Blutzuckerbestimmung von *Hagedorn* und *Jensen* ausgeführt. Es ergab sich dabei, daß das *Pulver 37,5% reduzierende Substanzen* entnielt. Bei einer Parallelbestimmung, begonnen mit der Reindarstellung des Pseudomucins aus der Ovarialcystenflüssigkeit, fand sich im Pulver ein Gehalt von 35% an reduzierenden Substanzen. Die geringe Differenz muß durchaus als in dem Gebiet der Fehlergrenzen liegend betrachtet werden, da die Zuckerbestimmung, die an sich mit sehr geringen Mengen arbeitet, in einer stark verdünnten Lösung ausgeführt wurde.

Zur weiteren Charakterisierung des Pulvers wurde der Gehalt an N, C, H, S und O bestimmt. Die Analyse ergab folgendes Resultat:

N = 7,027%	S = 0,76%
C = 45,76 %	O = 39,18%
H = 7,27 %	

Die Werte stimmen annähernd mit den von *Hammarsten* gefundenen überein, so daß das dargestellte Pulver mit größter Sicherheit als Pseudomucin angesprochen werden kann.

Mit dem enteiweißten Pseudomucinpulver wurde im weiteren ein Senkungsversuch angestellt, in dem zu je 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung einmal 15 mg, ein andermal 30 mg des Pulvers hinzugesetzt wurden. Die so erhaltenen Flüssigkeiten wurden genau wie die Punktate der Tabelle 4 behandelt, d. h. es wurde im Verhältnis 4 : 1 3,8%ige Natriumcitratlösung hinzugefügt und dieses wiederum im Verhältnis 4 : 1 mit Citratblut gemischt. Es ergab sich dabei für die erste Mischung eine *Senkungsbeschleunigung von 33% für die zweite Mischung eine solche von 25%*. Hieraus geht hervor, daß trotz des komplizierten Darstellungsverfahrens die gewonnene Substanz ihre senkungsbeschleunigende Eigenschaft nicht eingebüßt hat, und wohl für die auffallend starke senkungsbeschleunigende Wirkung der Ovarialcystenpunktate verantwortlich zu machen ist.

Daß die Ovarialcystenpunktate 2 und 3 (Fall 7 und 4) keine so starke Senkungsbeschleunigung hervorriefen, liegt daran, daß nach der ersten Punktion sekundäre Prozesse die Flüssigkeit veränderten. Beide zeigten bei weitem nicht den schleimigen Charakter wie das erste Punktat.

Bei den Kniepunktaten ließ sich leider infolge der geringen Menge eine chemische Untersuchung und Reindarstellung nicht durchführen. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist aber auch bei diesen in mucoiden Substanzen der senkungsbeschleunigende Faktor zu suchen.

Daß ähnliche mucinartige Substanzen in entzündlichen Exsudaten vorhanden sind, ist eine den Klinikern bekannte Tatsache. Sie sind bekannt unter dem Namen Serosamucin, *Umber*scher und *Rivalta*scher Körper. Aber nicht nur in pathologischen Exsudaten, sondern auch im Blute, zum mindesten im Rinderblut, ist ein Mucoid bekannt, welches von *Zanetti* beobachtet und von *Bywaters* eingehend untersucht wurde.

Die von letzterem Autor gegebene Darstellungsvorschrift entspricht in allen wesentlichen Punkten dem oben angegebenen Verfahren zur Darstellung des Pseudomucins. So kann man mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß neben dem Globulin und dem Fibrinogen auch die mucoiden Substanzen des Blutserums bei der B.S.G. eine Rolle spielen, die nicht außer acht gelassen werden darf.

Zusammenfassung.

1. Bei Mischung von Blut normalsenkender Menschen mit gruppenfremdem Plasma, welches die Blutkörperchen des betreffenden Blutes agglutiniert, tritt eine starke Beeinflussung der B.S.G. im Sinne der Beschleunigung ein.

2. Bei Zusatz von nicht agglutinierendem gruppenfremdem Plasma bleibt die B.S.G. praktisch unverändert.

3. Exsudate, Kniepunktate und Ovarialcystenpunktate enthalten senkungsbeschleunigende Substanzen. Reine Transsudate und Cerebrospialflüssigkeiten rufen keine Senkungsbeschleunigung hervor.

4. Vergleiche zwischen Blutplasma und Punktionsflüssigkeiten ergeben, daß Exsudate im allgemeinen entsprechend ihrem Globulingehalt die B.S.G. beeinflussen. *Kniepunktate und Ovarialcystenpunktate rufen eine weit höhere Senkungsbeschleunigung hervor, als nach ihrem Globulingehalt zu erwarten ist.*

5. Aus dem Inhalt von Pseudomucintumoren der Ovarien läßt sich nach Enteiweißung das Pseudomucin isolieren.

6. Das *reine, enteiweißte Pseudomucin besitzt eine starke senkungsbeschleunigende Eigenschaft* und ist für die stärkere senkungsbeschleunigende Wirkung der Ovarialcystenpunktate verantwortlich zu machen.

7. Bei der Bewertung der Ursachen der B.S.G. kommen *neben der Globulinvermehrung mit großer Wahrscheinlichkeit auch mucoide Substanzen des Blutserums* als senkungsbeschleunigende Faktoren in Frage.

Herrn Prof. Dr. *Schittenhelm* danke ich für die freundliche Überlassung des Materials. Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. *Bürger*, der die Anregung zu der vorliegenden Arbeit gab und mir bei der Ausführung der Versuche mit Ratschlägen zur Seite stand.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden: (a) Blutuntersuchungen. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Lief. 148, Abt. 4, Teil 4, H. 1, 695 u. 705. (b) Die Technik der Untersuchung der Exsudate und Transsudate. Ebenda. Lief. 22, Abt. 4, Teil 4, H. 5, 1312.
Böhninger: Über die Methode der Blutsedimentierungsreaktion. Dtsch. med. Wschr.

53, Nr. 7, 269 (1927). — *Bywaters:* Über das Seromucoid. Biochem. Z. **15**, 322 (1909). — *Fahraeus:* The suspension-stability of the blood. Acta med. scand. (Stockh.) **55**, 1 (1921). — *Herzfeld-Klinger:* Eiweißchemische Grundlagen der Lebensvorgänge. Biochem. Z. **83**, 42 (1917). — *Höber* und *Mond:* Physikalische Chemie bei der Blutsedimentierung. Klin. Wschr. **1922**, Nr 49, 2412. — *Hoppe-Seyler-Thierfelder:* Physiologisch- und pathologisch-chemische Analysen. S. 788. Berlin: Julius Springer. — *Lattes:* Die Individualität des Blutes. Berlin: Julius Springer 1925. — *Schechter-Blühbaum:* Suspensionsstabilität und Ladung der roten Blutkörperchen. Z. exper. Med. **56**, 671 (1927). — *Schloß:* Bestehen Beziehungen zwischen Isoagglutination und Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Biochem. Z. **181**, 345 (1927). — *Starlinger:* Über Agglutination und Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten. Biochem. Z. **114**, 129 (1921). — *Westergren:* Die Senkungsreaktion. Erg. inn. Med. **26**, 577 (1924).

Lebenslauf.

Am 12. Juni 1902 wurde ich, *Hans Wiedemann*, als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. *Wiedemann* in Harsefeld (Hann.) geboren. Ich besuchte die Volksschule in Harsefeld, die Realabteilung des Gymnasiums in Stade und das Realgymnasium „Johanneum“ in Lüneburg, wo ich Ostern 1922 die Reifeprüfung bestand. Zum Studium der Medizin wandte ich mich nach Tübingen. Nach fünfsemestrigem vorklinischen Studium bestand ich dort am Schluß des Sommersemesters 1924 die ärztliche Vorprüfung. Von meinen klinischen Semestern verbrachte ich zwei in München, eins in Hamburg und zwei in Kiel. In Kiel bestand ich am Schluß des Wintersemesters 1926/27 das medizinische Staatsexamen. Seit der Zeit bin ich als Medizinalpraktikant an der medizinischen Klinik in Kiel tätig.